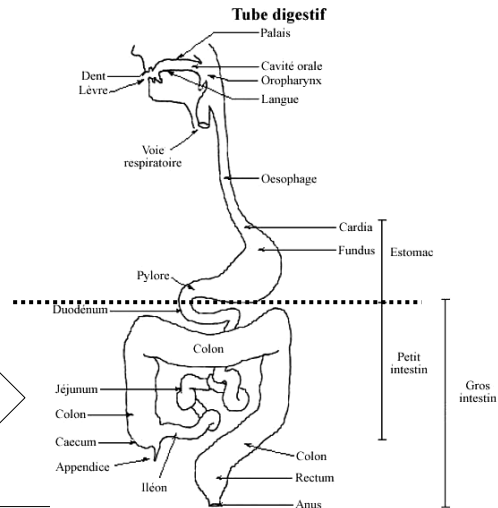
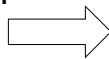


FARM 2129 : Pharmacologie spéciale

Médicaments du
système digestif
(partie basse)



**Médicaments du
système digestif (partie basse)**

- modificateurs du transit intestinal
 - laxatifs
 - antidiarrhéiques
 - spasmolytiques
- enzymothérapie de substitution
- chélateurs et adsorbants des sels biliaires
- dissolvants des calculs biliaires
- antiseptiques intestinaux
- anti-TNF- α (infliximab, adalimumab, certolizumab)

Modificateurs du transit intestinal: rappel de physiopathologie

- temps de transit moyen: 24 à 72h

- le transit dépend

- de la motilité du tube digestif
- de l'état physique et chimique du bol alimentaire
- de l'hydratation du bol alimentaire

• importants échanges d'eau
(résorption de 5 à 7 J/jr pour un apport alimentaire de 2 L)

- intestin grêle: péristaltisme lent
- colon: brassage (fréquent) et contractions propulsives (plus rares)
- rectum: propulsions réflexes (besoin) et volontaires (défécation)

- importance des matières non-dégradables (cellulose, fibres) servant de ballast
- type d'alimentation:
 - riche en HdC → fermentation acide et diarrhée légère
 - riche en protéines → putréfaction alcaline et constipation / gaz
 - riche en lipides → stéatorrhée (si excède la capacité dégradative de la lipase pancréatique)

Accélérateurs du transit intestinal (1)

- agents agissant sur la composition du bol alimentaire

- laxatifs de lest

- fibres alimentaires: non dégradables – pouvoir hygroscopique élevé (en partie liée à leur contenu en pentose)
 - schéma posologique progressif (de 5 à 20 g/j en 2-3 semaines)
- mucilages: polymères de pectine/cellulose non dégradables (extraits d'algue [agar-agar], de gommes [guar], de graines (psyllium, lin) agissent par appel d'eau (le psyllium peut déclencher des crises d'asthme)

- laxatifs lubrifiants

- huiles dégradables (huile = triacylglycérols où les AG sont insaturés)
 - entraînent de la prise de poids (9 kcal/g !)
- huiles non-dégradables (huiles de paraffine [= alcanes])
 - suintements anaux
 - risque de perte de vitamines liposolubles (A, D, E, K)
 - pneumonie chimique avec fibrose interstitielle en cas de fausse déglutition (vieillard !)

- autres émolliants

- docusate de Na⁺ (dioctylsulfosuccinate; agit comme détergent (surfactant) et stimulant des contractions coliques)
 - !! ne pas associer avec une huile minérale (résorption et formation de masses pseudo-tumorales)

Ne pas oublier les aliments riches en fibres et cellulose:

- pain et riz complet, ...
- légumes
- fruits



Accélérateurs du transit intestinal (2)

- laxatifs osmotiques

agissent par appel d'eau → retard à la déshydratation du bol alimentaire

- laxatifs salins

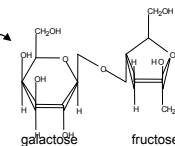
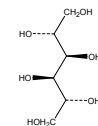
- sels de Mg^{++} (laxatif: 5-10 g; purgatif: 20-50 g dans 300 ml d'eau)
 - peuvent entraîner des débâcles diarrhéiques
 - renforcement ultérieur fréquent de la constipation ...



- dérivés d'oses

(non ou peu dégradables par les enzymes du tube digestif)

- mannitol (solution à 4.5 %)
 - peut entraîner de la fermentation (explosions...)
- sorbitol
 - effet cholagogue important
 - interdit en cas d'intolérance au fructose (sorbitol)
- lactulose (4-O-β-D-galactosyl-D-fructose; 10-30 g/j)
 - fermentation bactérienne (ac. lactique, ac. acétique, ac. formique) donnant une acidité favorable au transit (cfr alimentation riche en HdC)
 - interdit en cas de galactosémie (libération de galactose)
- lactitol (galactosyl-sorbitol)
 - interdit en cas d'intolérance au fructose (sorbitol) ou de galactosémie (galactose)



Accélérateurs du transit intestinal (3)

- laxatifs stimulants

- inhibiteurs de la K^+/Na^+ ATPase de la paroi intestinale
- stimulants de l'adénylate cyclase (cfr. toxine cholérique)
- perméabilisants de la muqueuse
- induisent un appel d'eau vers la lumière intestinale

- dérivés du diphenylméthane

- phénolphthaléine: produit dangereux ...
- bisacodyl (provoque une hypersécrétion et une stimulation de la contraction)
 - forme orale: action endéans les 10-12h
 - forme rectale: action endéans les 10-40 minutes...

- dérivés des anthraquinones

- glycosides d'origine végétale (séné, aloès, cascara, bourdaïne, rhubarbe ...) (non résorbés; activés par hydrolyse bactérienne)
- dérivés synthétiques (danthrone) (résorbés et métabolisés par le foie → plus actifs mais toxiques ...)

- huile de ricin (acide ricinoléique)

- agit principalement par action détergente

Frénateurs du transit intestinal

• anticholinergiques

- atropine et scopolamine: nombreux effets indésirables (abandonnés)
- dérivés semi-synthétiques avec ammonium quaternaire (diminue la résorption digestive et le passage de la barrière hémato-méningée)
 - butylscopolamine (butylhyoscine)
 - !! effets spasmolytiques
 - !! attention aux effets anticholinergiques même aux doses thérapeutiques (sécheresse de la bouche, palpitations, constipation et troubles de l'accommodation, troubles cognitifs, surtout chez les personnes âgées).



• spasmolytique musculotropes directs

- papavérine (historique; troubles du rythme cardiaque après admin. parentérale)
- mébévérine, alvérine (utilité dans le syndrome du colon irritable)
- phloroglucinol / triméthylphloroglucinol (utilité dans les phénomènes douloureux paroxystiques)
- bromure d'otilonium ou de pinavérium (ammoniums quaternaires de structure générale semblable aux anticholinergiques mais à action essentiellement musculotrope [locale])

Frénateurs du transit intestinal

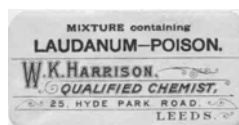
opiacés

agonistes des enképhalines et des β -endorphines

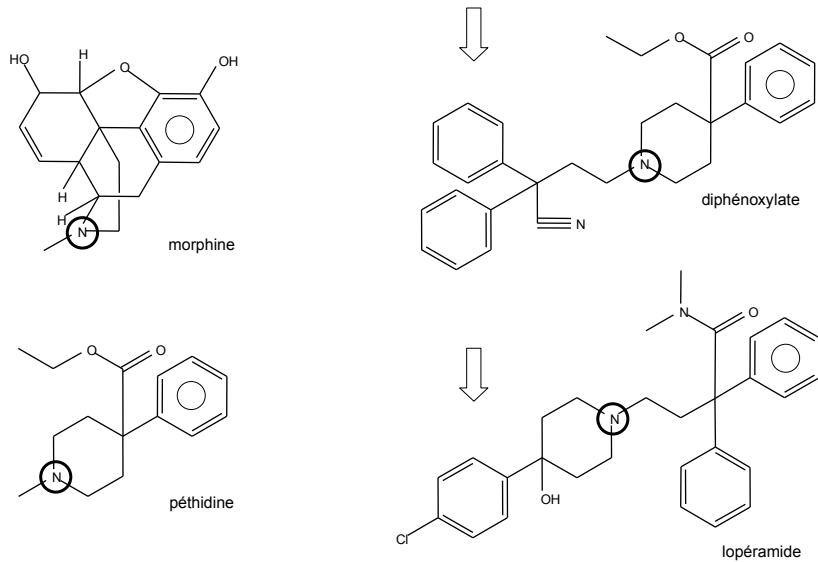
→ suppriment les contractions propulsives péristaltiques

→ diminuent la sécrétion de liquide vers l'intestin

- morphine (historique; effets centraux, risques toxiques et d'assuétude)
- diphénoxylate - loperamide
 - analogues de la péthidine sans (ou avec faible) activité centrale
 - très grande efficacité démontrée mais traitement à limiter en dose et durée
 - (voir pharmacothérapie)



Vous avez dit opiacés ...



Enzymothérapie de substitution

Remplacement/complément des sécrétions pancréatiques en cas

- pancréatite (toxique [alcoolique])
- mucoviscidose
- pancréatectomie (pour cancer)
- fistules pancréatiques

La sécrétion principale à remplacer/compléter est celle de la **lipase**

(la digestion des hydrates de C et des protéines peut se faire par de nombreux enzymes non pancréatiques)

L'insuffisance de lipase se manifeste par de la stéatorrhée (selles grasses et luisantes)

La quantité nécessaire est de l'ordre de 20.000 UI par 24h mais la dose maximale ne doit pas dépasser 10.000 UI/kg et par jour ...

Les présentations commerciales sont des extraits pancréatiques contenant aussi de l'amylase et des protéases

Une présentation gastro-résistante est indispensable ...

Chélateurs et adsorbants des sels biliaires

Chélateurs: résines échangeuses d'anion

- mécanisme: fixation des acides biliaires et blocages de leur cycle entérohépatique (30 g d'équivalent de cholestérol/jr)
- utilisations potentielles
 - diminution du reflux duodéno-gastrique (prévention de l'ulcère gastrique)
 - thérapeutique hypocholestérolémiante chez les sujets à risque très élevé (en association avec d'autres hypocholestérolémiants)
 - prurit consécutif à un ictère par cholestase.
 - diarrhée par malabsorption des sels biliaires
 - intoxication aux glycosides digitaliques
- limitations
 - nécessité de doses élevées (5 g de 3 à 6 X par jour !!) → nausées, constipation
 - interactions par liaison d'autres principes actifs (glycosides digitaliques [!], coumariniques, fibrates [!], statines [!]; → les administrer au moins une heure avant, ou quatre heures après la prise de chélateurs)
 - hypertriglycéridémie réactionnelle

Adsorbants

- antiacides; sucralfate; smectite
 - agissent principalement au niveau gastrique en ce qui concerne les sels biliaires
 - utilité non démontrée (voir pharmacothérapie pour la diarrhée)

Dissolvants des calculs biliaires

Rappel physiopathologique

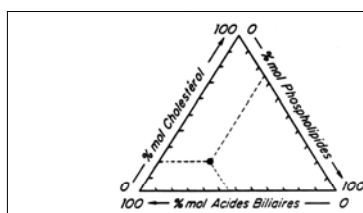


Fig. 1. Représentation de la composition de la bile en coordonnées triangulaires. Les pourcentages molaires des concentrations des trois principaux lipides biliaires (acides biliaires, phospholipides, cholestérol) sont portés sur les côtés d'un triangle équilatéral. La composition d'un échantillon de bile est figurée par un point unique situé à l'intersection des trois pourcentages.

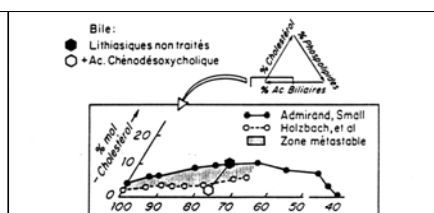
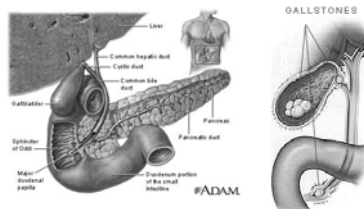


Fig. 2. Limites de solubilité du cholestérol dans la bile. Les points blancs et la ligne pointillée limitent la zone micellaire vraie : le cholestérol est toujours en solution. La zone hachurée est la zone métastable : le cholestérol, initialement en solution, précipite au bout de plusieurs heures. Au-dessus de la ligne limitée par les points noirs et la ligne continue, le cholestérol précipite habituellement immédiatement. L'hexagone noir représente la composition moyenne de la bile de sujets lithiasiques non traités ; l'hexagone blanc représente la composition moyenne de la bile de patients traités par l'acide chénodésoxycholique.

Dissolvants des calculs biliaires



<http://health.allrefer.com/health/choledocholithiasis-gallbladder.htm>
<http://www.curezone.com>

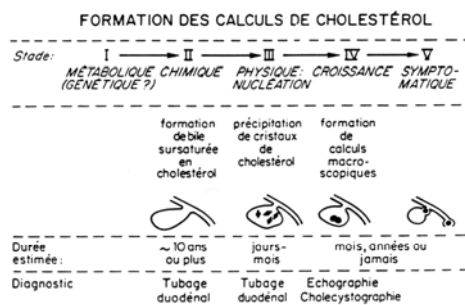


Fig. 3. Stades schématiques de la formation des calculs biliaires.

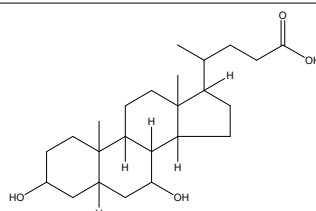
Digestif (bas) 2008-2009

13

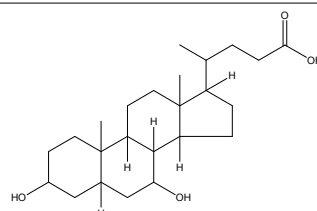
Dissolvants des calculs biliaires

Acide chénodésoxycholique (ACDC) - Acide ursodésoxycholique (AUDC)

- structure semblable aux acides biliaires -
- alternative au traitement chirurgical et/ou à la lithotripsie des calculs cholestéroliques de petite taille, mais
 - posologies élevées (8 -15 mg/kg/jr)
 - diarrhées (1/3 des patients)
 - toxicité hépatique (ACDC)
 - traitement toujours de longue durée (min. 6 mois mais parfois jusque 2 ans !)
 - récurrences fréquentes (50 % à 2 ans et jusqu'à 100 % à 3 ans)
 - toxicité embryonnaire (AUDC)
 - ➔ nécessité d'une contraception si femme en âge de procréer !!
 - calcifications occasionnelles des voies biliaires



acide chénodésoxycholique



acide ursodésoxycholique

Digestif (bas) 2008-2009

14

Antiseptiques intestinaux

- Les anciennes **oxyquinoléines iodées** (Vioform, Mexaform) abandonnées car
 - peu efficaces
 - neurotoxiques (différences de métabolisme entre animaux et homme)
- **Nifuraxozide**
 - dérivé des nitrofuranes
 - actif uniquement sur *Salmonella*, *Shigella*, *E. coli*, *Proteus*
 - ➔ problème de diagnostic causal ... (grande variation dans la réponse)
 - effet disulfiram, intolérance digestive, éruptions cutanées ...

Il y a peu de place pour les "antiseptiques" intestinaux...
➔ voir Pharmacothérapie de la diarrhée...

Anti-inflammatoires intestinaux

- Sulfasalazine
- Mésalazine (acide 5 aminosalicylique)

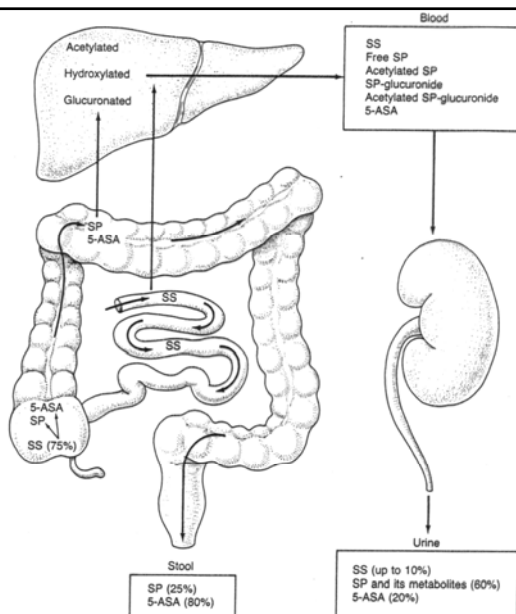
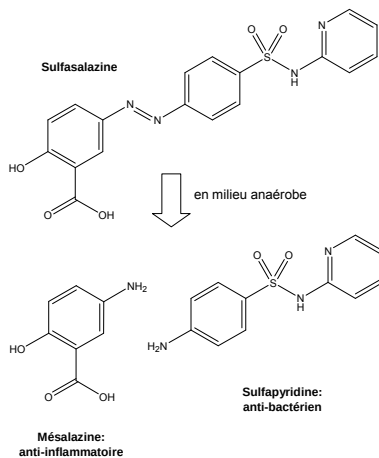
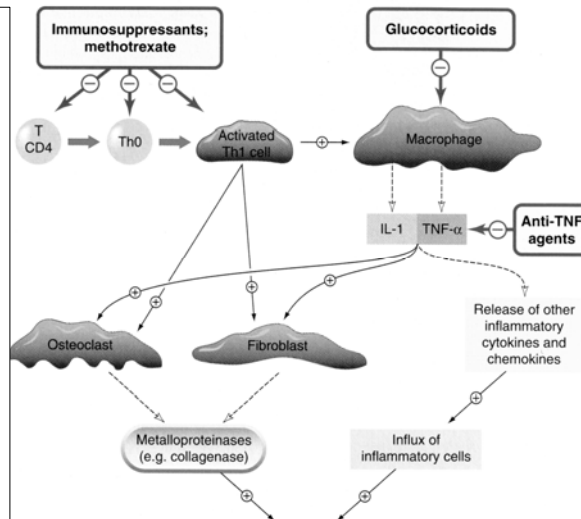


Figure 28.1 Metabolic pathway of sulfasalazine. Numbers in parentheses indicate percentages of administered dose normally absorbed, metabolized, or excreted. SS, sulfasalazine; SP, sulfapyridine; 5-ASA, 5-aminosalicylic acid. (From *Das KM: Pharmacotherapy of inflammatory bowel disease. Part 1. Sulfasalazine. Postgrad Med* 1983;74:143, with permission.)

Anticorps anti-TNF α

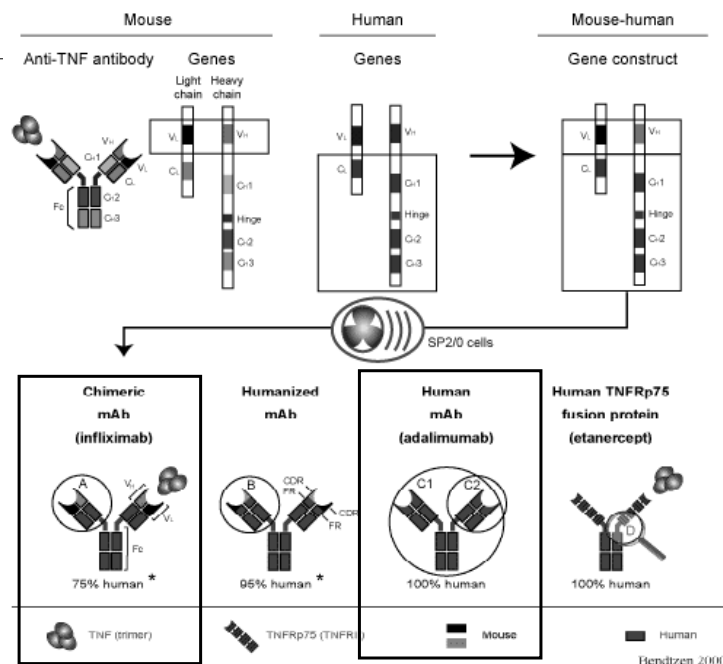
- efficaces contre les formes sévères de maladie inflammatoires de l'intestin (maladie de Crohn)
- utilisés si échec des autres thérapies
- administration en milieu hospitalier (risque de réaction allergique) et toujours associé au méthotrexate
- risque d'infection par diminution des défenses cellulaires (tuberculose, e.a.)
- l'infliximab et l'adalimumab ont plusieurs autres indications
 - polyarthrite rhumatoïde
 - psoriasis sévère
 - spondylarthrite ankylosante
 - ...



Digestif (bas) 2008-2009

17

Engineered antibodies



Digestif (bas) 2008-2009

18

Engineered antibodies

- infliximab: man-mouse chimeric antibody
- adalimumab: fully humanized antibody
- certolizumab: humanised and pegylated Fab'

There is evidence from randomized controlled trials that

- infliximab maintains clinical remission (RR 2.50; 95% CI 1.64 to 3.80), maintains clinical response (RR 1.66; 95% CI 1.00 to 2.76), has corticosteroid-sparing effects (RR 3.13; 95%CI 1.25 to 7.81), and maintains fistula healing (RR 1.87; 95%CI 1.15 to 3.04)
- adalimumab maintains clinical remission, clinical response, and has corticosteroid-sparing effects in patients with Crohn's disease
- certolizumab pegol maintains clinical remission (RR 1.68; 95% CI 1.30 to 2.16) and maintains clinical response (RR 1.74; 95% CI 1.41 to 2.13) in patients

No comparative trials have evaluated the relative efficacy of these agents.

Tumor necrosis factor-alpha antibody for maintenance of remission in Crohn's disease (Review)
The Cochrane Collaboration. Cochrane Database Syst Rev. 2008 Jan 23;(1):CD006893.

disponible sur
i-campus